

This Page Is Inserted by IFW Operations
and is not a part of the Official Record

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images may include (but are not limited to):

- BLACK BORDERS
- TEXT CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- FADED TEXT
- ILLEGIBLE TEXT
- SKEWED/SLANTED IMAGES
- COLORED PHOTOS
- BLACK OR VERY BLACK AND WHITE DARK PHOTOS
- GRAY SCALE DOCUMENTS

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

**As rescanning documents *will not* correct images,
please do not report the images to the
Image Problems Mailbox.**

12/17

FR 6855
M. GUY JEAN - LOUIS PETIBON
MEDICATION BASED ON A FORMULATION FROM AN ANTIBIOTIC, AND
ANTIMYCOTIC & A LACTIC FERMENT

The present invention of the medicinal object for the treatment of infections, justiciary of antibiotics orally administered, is a general treatment following an intestinal dismicrobism and chance of candidiasis.

The medication is remarkably notable in that, it is understood that there is, in the title of principal active, a combination of an antibiotic an antimycotic and a lactic ferment.

In preference, the antibiotic is tetracycline, a salt or a derivative of this among which one can mention any tetracycline, chlortetracycline, demethylchlortetracycline, methyleneoxytetracycline, N-(2hydroxy-ethyl) diethylene diamino methylene-tetracycline, pyrnolidinomethylene tetracycline, tetracycline-L-methylenelysine etc., or derivatives of these tetracyclines.

In the title of antimycotic, one can call for example mycostatin or nystatin.

The sources of lactic ferment utilised should be preferably originate in the human intestine to permit rapid implantation in the intestine. They must be efficacious therapeutics, generally resistant to antibiotics usually administered orally, also in massive doses. They are, in preference, of high concentration, in bacterial cells and are lyophilised advantageously in full exponential phase of growth.

Among the diverse lactic ferments which are convenient, lactobacillus acidophilus, lactobacillus bifidus, lactobacillus bulgaricus etc. can be used advantageously.

The relative proportions of the 3 constituents in the combination following the inversion can vary between large limits.

Each unit dose could contain advantageously 0.05 g. to 0.45 g. of antibiotic environ, 5×10^4 - 45×10^4 units of antimycotic and 1×10^6 and 1×10^{10} bacilli of lactic ferment.

The therapeutic effect of antibiotic is universally known in all cases of grave infection but, administered orally, it is believed that an alteractions of the intestinal flora by destruction of the first layer of an aerobic flora most sensitive (lactobacillus enterococcus) and permitting the proliferation of abnormal enterobacteria (protens coli) appear as a non-physiological flora (staphylococcus, yeasts, pseudomonas).

13/17

The presence of an antimycotic in the invented medication immediately opposes the development of candidoses promoted by the antibiotics. It favours in this fact the resowing of intestinal flora by reinforcing the action of lactic ferment against the establishment of an undesirable flora. Moreover, the antimycotic present, hinders the dissemination of digestive candidiases; their action is manifested not only in layers of the intestine, but it extends, where necessary, to all the organism.

The immediate presence of lactic ferment permits stoppage of disorders provoked by the destruction of useful intestinal flora.

Thanks to the formulation of the following the invention, an antibiotic an antimycotic a lactic ferment, one obtains a medication effective against serious infections not presenting the inconveniences of treatments and it has a unique mode of administration which greatly facilitates treatment, the dosage extent of this is perfectly regular.

This formulation triply covers a mycobacterial spectre of very widespread and presents a unique synergistic action more superior in the summary of actions of its three constituents.

One generally presents the medicine in the form of unit doses in which the principal active is associated with an acceptable pharmaceutical vehicle.

Better than other formulations that are used (capsules, sachets, powders etc.), one can give here below a title example, a formula for tablets of double nucleus / layer ?

Internal layer :

Lactobacillus Acidophilus lyophilised ... 1×10^9 bacilli excipient q.s. (lactose, amidon magnesium stearate, talc).

External layer :

Tetracycline - 0.250 g.

Nystatin - 250 000 u

excipient q.s.

(amidon, magnesium stearate, talc)

To manufacture these tablets, one mixes lactose and amidon in granule, dries, crushes, adds lyophilised bacilli on milk, magnesium stearate and talc and tablets. This thus the internal layer is obtained. To prepare the external layer, mix tetracycline and nystatin, moisten with amidon starch, granulate, leave to dry at 25° environs, crush, add the rest of the amidon, the talc and the magnesium stearate, to make a homogeneous mixture. Tablet with the aid of a machine permitting introduction of the internal layer in an encapsulation.

One can give here below the titles of unlimited examples, some clinical observations effective with the medicine in invention.

The comparison of clinical observations 1,2,3 & 4 with the following and the notable observation No.5, shows the necessity of the simultaneous presence of 3 constituents in the combination of the invention for obtaining the effective treatment.

Observation 1 - Rud - Clandine, 36 years.

This sickness is treated for an infectious occurrence of the upper respiratory tract, with fever at 38.5° with fits and Rhinopharyngite, by a formulation composed of tetracycline (1.5 g. daily) and Mycostatin (1500.000 units per day) for 5 days.

The evolution of infectious signs is sufficiently favourable rapidly. Nevertheless, by the 3rd day of treatment recurrent liquid diarrhoea occurs 5-6 times a day.

The coproculture shows the presence of staphylococcus pathogens in numerous colonies, necessitating specific treatment.

Observation 2 - ByJean, 30 years.

The illness is treated for an acute anginal erythemato by a formulation made up of tetracycline (1.5 g. daily) and lactic ferment (Bacillus Acidophilus, 6 billion germs per day) for 5 days.

The clinical evolution is rapidly favourable in appearance of a moderate retention in the digestive transit towards the 3rd day of treatment with presence of pasty fetid faces, 3-4 times a day.

The coproculture shows the existence of an important intestinal monoliasse particular in specific treatment.

Observation 3 - Gil ... Stephen, 6 years

The infant is treated for an acute fetid bronchitis with tetracyclines (0.75 g per day) for 6 days.

The temperature falls in 48 hrs, but towards the 3rd day liquid faces occur repeatedly 5-6 times a day.

The coproculture shows the presence of staphylococcus pathogens, necessitating a new adaptable treatment.

Observation 4 : Car.... Marie Couire, 12 yrs.

15/17

This sickness treated is an acute pneumopathy of the right lobe by means of tetracycline (1 gm. daily), for 6 days.

The evolution is progressively favourable in 48 hrs. Nevertheless, by the 4th day appears a candidal bucco-pharyngeal with whitish coats on the tongue and mucous membrane of the mouth, necessitating specific treatment.

Observation 5 - Ger ... Clande, 26 years.

The illness treated is acute feride tracheo - brochite, accompanied at the outset by lightly pasty and frequent faeces.

The thoracic radiography turned out normal. A systematic coproculture showed the presence of colibacilli.

The treatment compresses, despite the presence of troubles of transit, administration of the triple combination constituting the medication described in the present B.S.M., as the dose for 2 unit doses, 3 times a day, for 6 days, as :

Tetracycline - 1.5 g / day
Mycostatin 1500 000 U per day
Lacticferment - 6 bn germs per day

The infection signs regress in 48 hours. The digestive state ameliorates in the same time. The coproculture at the end of the treatment is normal.

Observation 6 - M.T. - 60 years.

Is hospitalised for an acute pneumopathy with fever at 39° sine 48 hours right thoracic pain all with a . The examination shows a at the right base and some rattling at the end of inspiration. The thoracic radiography shows a seat of the in right way. The full blooded numeric formula shows a hyperleucocytose : 13 600 with 85% of polynuclear neutrophiles.

The evolution, under the influence of a therapy comprises 2 unit doses 4 times a day for a week, of the medicine invented and is rapidly favourable : the fever falls in 24 hours, the functional signs change progressively in some days, the thoracic image practically disappeared in about a week. Tolerance was excellent.

The consistency of faces did not change. Besides, a controlled coproculture was practised and did not reveal any disturbance of intestinal flora.

Observation 7 : Mme G.... 65 years.

16/17

Is hospitalised for acute broncopathy with persistent fever since 4-5 days all with frequent return of a strong cough and expectoration. The clinical examination shows the existence of bronchus predominant in 2 bases without signs in perceptable clinical seats. The radiography shows an accentuation of the bronchial web. The full blooded numeric formula numeration shows a moderate hyperleucocytose of 10,000.

Under the influence of the treatment comprising 2 unit doses of medication invented, 3 times a day during a week, the evolution is progressively favourable : the fever disappears in 2 days, expectoxation progressively dries up in 3-4 days. The tolerance was excellent.

No trouble in transit was reported. The coproculture practiced with systematic title at the end of the treatment is entirely normal.

Observation 8 : Michel A - 3 1/2 years

Is hospitalised for a high fever at 39° reported with acute rhinopharyngitis. The examination is entirely normal in appearance of serious rhinorrhea and a very red throat.

Under inference of treatment comprising unit dose of medication invented, 3 times a day for 5 days, the infectious state diminishes in 24 hours and the local signs disappear in 48 hours. The tolerance as always is excellent.

A coproculture of systematic title at the end of the treatment is established as normal.

Observation 9 : Sylvie P... 15 months

Is hospitalised for a high fever at 39° since 18 hours accompanied by congestion on the right.

Parallely, one reports a discrete digestive retention with rightly pasty faeces repeatedly 3-4 times a day. The coproculture is negative.

Under influence of treatment comprising 1/2 dose of medication invented 4 times a day for 5 days, the fever disappeared in 48 hours, the ear-drum retook a normal nonimposing colour as a fact, a paracantesis.

The tolerance was excellent : it is interesting to note that the moderate troubles during transit that were presented in this infant were not aggravated, the faeces returned to normal in 48 hours. The controlled coproculture was established as normal.

17/17

SUMMARY

The invention of an object of medicinal use, in particular for the treatment of infections, necessarily employs an oral antibiotic, noted remarkably for the following characteristics:

- 1) It contains, in the title of principal active, a formulation with an antibiotic, an antimycotic and lactic ferment
- 2) The antibiotic is tetracycline or a salt or a derivative of it
- 3) The antimycotic is mycostatine or mystatine
- 4) The lactic ferment is lyophilised
- 5) The lactic ferment originates in the human intestine
- 6) The lactic ferment is lactobacillus acidophilised
- 7) The principal active is associated with an acceptable pharmaceutical vehicle
- 8) The medicine is formulated in unit doses
- 9) Each unit dose comprises of 0.05 - 0.45 g antibiotic of 5×10^4 - 45×10^4 units of antimycotic and 1×10^6 - 1×10^4 bacilli of lactic ferment
- 10) The medicine is present in form of capsules, tablets, sachet or as powder.

* * *

9/17

Médicament à base d'une association d'un antibiotique, d'un antimycosique et d'un ferment lactique.

M. GUY JEAN-LOUIS PETIBON résidant en France (Hauts-de-Seine).

Demandé le 18 décembre 1967, à 14 heures, à Paris.

Délivré par arrêté du 8 avril 1969.

(Bulletin officiel de la Propriété industrielle [B.S.M.], n° 20 du 19 mai 1969.)

La présente invention a pour objet un médicament pour le traitement des infections justiciables des antibiotiques par voie orale, traitement généralement suivi d'un dysmicrobisme intestinal et parfois d'une candidose.

Ce médicament est remarquable notamment en ce qu'il comprend, à titre de principe actif, une association d'un antibiotique, d'un antimycosique et d'un ferment lactique.

De préférence, l'antibiotique est la tétracycline, un sel ou un dérivé de celle-ci parmi lesquels on citera l'oxytétracycline, la chlortétracycline, la déméthylchlortétracycline, la méthylèneoxytétracycline, la N - (2 - hydroxy - éthyl) diéthylènediaminométhylène - tétracycline, la pyrrolidinométhylène-tétracycline, la tétracycline - L - méthylénelysine, etc., ou les dérivés de ces tétracyclines.

A titre d'antimycosique, on peut faire appel par exemple à la mycostatine ou nystatine.

Les souches de ferment lactique utilisées seront de préférence d'origine intestinale humaine pour permettre une implantation rapide dans l'intestin. Elles doivent être thérapeutiquement efficaces, généralement résistantes aux antibiotiques usuellement administrés par voie orale, même à dose massive. Elles ont, de préférence, une haute concentration en cellules bactériennes et sont lyophilisées avantageusement en pleine phase exponentielle de croissance.

Parmi les divers ferments lactiques qui conviennent, on utilisera avantageusement *Lactobacillus Acidophilus*, *Lactobacillus Bifidus*, *Lactobacillus Bulgaricus*, etc.

Les proportions relatives des trois constituants dans l'association suivant l'invention peuvent varier dans de larges limites.

Chaque dose unitaire ou unité de prise contiendra avantageusement de 0,05 g à 0,45 g environ d'antibiotique, de 5×10^3 à 45×10^4 unités d'antimycosique et de 1×10^9 et 1×10^{11} bacilles de ferment lactique.

9 210356 7 ◊

Les effets thérapeutiques des antibiotiques sont universellement connus dans tous les cas d'infections graves mais, administrés oralement, ils créent une altération de la flore intestinale en détruisant en premier lieu la flore anaérobie plus sensible (*Lactobacillus*, entérocoques) et en permettant la prolifération anormale d'entérobactéries (*proteus*, *coli*) voire l'apparition d'une flore non physiologique (staphylocoques, levures, pseudomonas).

La présence de l'antimycosique dans le médicament de l'invention s'oppose immédiatement au développement des candidoses provoquées par les antibiotiques. Elle favorise de ce fait le réensemencement de la flore intestinale en renforçant l'action du ferment lactique contre l'établissement d'une flore indésirable. De plus, l'antimycosique présent empêche la dissémination des candidoses digestives; son action se manifeste non seulement au niveau de l'intestin, mais s'étend, par voie de conséquence, à tout l'organisme.

La présence immédiate du ferment lactique permet d'enrayer les désordres provoqués par la destruction de la flore intestinale utile.

Grâce à l'association, suivant l'invention, d'un antibiotique, d'un antimycosique et d'un ferment lactique, on obtient un médicament efficace contre les infections graves ne présentant pas les inconvénients des traitements antérieurs et ceci au moyen d'une administration unique qui facilite grandement le traitement, la posologie étant de ce fait parfaitement régulière.

Cette association triple couvre un spectre mycobactérien très étendu et présente une action synergique bien supérieure à la somme des actions de ses trois constituants.

On présente généralement le médicament sous forme de doses unitaires dans lesquelles le principe actif est associé à un véhicule pharmaceutiquement acceptable.

Bien que d'autres formulations puissent être utilisées (gélules, sachets, poudre, etc.), on donnera

ci-dessous à titre d'exemple, une formule de comprimés à double noyau :

Noyau interne :

Lactobacillus Acidophilus lyophilisée.... 1×10^9 bacilles
excipient q. s.
(lactose, amidon, stéarate de magnésium, talc).

Noyau externe :

Tétracycline..... 0,250 g
Nystatine..... 250 000 U
excipient q. s.
(amidon, stéarate de magnésium, talc)

Pour fabriquer ces comprimés, on mélange le lactose et l'amidon on granule, on sèche, on démasse, on ajoute les bacilles lyophilisés sur du lait mannité, le stéarate de magnésium et le talc et on comprime. On obtient ainsi le noyau interne. Pour préparer le noyau externe, on mélange la tétracycline et la nystatine, on mouille avec de l'empois d'amidon, on granule, on laisse sécher à 25 °C environ, on démasse, on ajoute l'amidon restant, le talc et le stéarate de magnésium, on fait un mélange homogène. On comprime à l'aide d'une machine permettant l'introduction du noyau interne dans l'enrobage.

On donnera ci-après à titre d'exemples non limitatifs, quelques observations cliniques effectuées avec le médicament de l'invention.

La comparaison des observations cliniques 1, 2, 3 et 4 avec les suivantes et notamment l'observation n° 5, montre la nécessité de la présence simultanée des trois constituants de l'association de l'invention pour obtenir un traitement efficace.

Observation n° 1. — Rud... Claudine, 36 ans.

Cette malade est traitée pour un épisode infectieux des voies respiratoires hautes, avec fièvre à 38 °5, toux quinteuse et rhinopharyngite, par une association comportant Tétracycline (1,5 g par jour) et Mycostatine (1 500 000 unités par jour) pendant 5 jours.

L'évolution des signes infectieux est favorable assez rapidement. Néanmoins, au troisième jour du traitement, survient une diarrhée liquide, se répétant 5 à 6 fois par jour.

La coproculture a montré la présence de staphylocoques pathogènes en nombreuses colonies, nécessitant un traitement spécifique.

Observation n° 2. — Par... Jean, 30 ans.

Ce malade est traité pour une angine érythémato-pultacée aiguë, par une association comportant Tétracycline (1,5 g par jour) et ferments lactiques (*Bacillus Acidophilus*, 6 milliards de germes par jour), pendant 5 jours.

L'évolution clinique est rapidement favorable en dehors d'un retentissement modéré sur le transit digestif vers le troisième jour du traitement, avec présence de selles pâteuses, fétides, 3 à 4 fois par jour.

La coproculture a montré l'existence d'une moniliase intestinale importante, exigeant un traitement spécifique.

Observation n° 3. — Gil... Stéphane, 6 ans.

Cet enfant est traité pour une bronchite aiguë fébrile par Tétracyclines (0,75 g par jour) pendant 6 jours.

La température baisse en 48 heures, mais, vers le troisième jour, apparaissent des selles liquides se répétant 5 à 6 fois par jour.

La coproculture montre la présence de staphylocoques pathogènes, nécessitant un nouveau traitement adapté.

Observation n° 4. — Car... Marie-Louise, 12 ans.

Cette malade est traitée pour une pneumopathie aiguë du lobe moyen droit par Tétracycline (1 g par jour) pendant 6 jours.

L'évolution est progressivement favorable en 48 heures. Néanmoins, au quatrième jour apparaît une candidose bucco-pharyngée avec enduits blanchâtres sur la langue et la muqueuse buccale, nécessitant un traitement spécifique.

Observation n° 5. — Ger... Claude, 26 ans.

Ce malade est traité pour une trachéo-bronchite aiguë fébrile, s'accompagnant d'emblée de selles légèrement pâteuses et fréquentes.

La radiographie thoracique s'avère normale. Une coproculture systématique montre la présence de colibacilles.

Le traitement comporte, malgré la présence de troubles du transit, l'administration de la triple association constituant le médicament décrit dans le présent B.S.M. à la dose de 2 unités de prise, 3 fois par jour, pendant 6 jours, soit :

| | |
|-------------------------|---------------------------------|
| Tétracycline..... | 1,5 g par jour |
| Mycostatine..... | 1 500 000 U par jour |
| Ferments lactiques..... | 6 milliards de germes par jour. |

Les signes infectieux régressent en 48 heures. L'état digestif s'améliore dans le même temps. La coproculture en fin de traitement est normale.

Observation n° 6. — M. T..., 60 ans.

Est hospitalisé pour une pneumopathie aiguë avec fièvre à 39° depuis 48 heures, douleur thoracique droite, toux, expectoration banale et peu abondante. L'examen montre une submatité de la base droite et quelques râles crépitants en fin d'inspiration. La radiographie thoracique montre un foyer du lobe moyen droit. La numération formule sanguine montre une hyperleucocytose : 13 600 avec 85 % de polynucléaires neutrophiles.

L'évolution, sous l'influence d'une thérapeutique comportant deux unités de prise 4 fois par jour pendant une semaine du médicament de l'invention, est rapidement favorable : la fièvre baisse en 24 heures, les signes fonctionnels s'amendent progressivement en quelques jours, l'image thoracique

a pratiquement disparu au bout d'une semaine. La tolérance a été excellente.

La consistance des selles ne s'est pas modifiée. D'ailleurs une coproculture de contrôle a été pratiquée et ne révèle aucune perturbation de la flore intestinale.

Observation n° 7. — Mme G..., 65 ans.

Est hospitalisée pour une bronchopathie aiguë avec fièvre persistante depuis 4 à 5 jours, toux fréquente ramenant une expectoration assez abondante. L'examen clinique montre l'existence de ronchus prédominant aux 2 bases sans signes en foyer cliniquement perceptibles. La radiographie montre une accentuation de la trame bronchique. La numération formule sanguine montre une hyperleucocytose modérée à 10 000.

Sous l'influence d'un traitement comportant 2 unités de prise du médicament de l'invention 3 fois par jour pendant une semaine, l'évolution est progressivement favorable : la fièvre disparaît en 2 jours, l'expectoration se tarit progressivement en 3 à 4 jours. La tolérance a été excellente.

Aucun trouble du transit n'est constaté. La coproculture pratiquée à titre systématique en fin de traitement est entièrement normale.

Observation n° 8. — Michel A..., 3 ans 1/2.

Est hospitalisé pour une fièvre élevée à 39° en rapport avec une rhinopharyngite aiguë. L'examen est entièrement normal en dehors d'une rhinorrhée séreuse et d'une gorge très rouge.

Sous l'influence du traitement comportant 1 unité de prise de médicament de l'invention 3 fois par jour pendant 5 jours, l'état infectieux diminue en 24 heures et les signes locaux disparaissent en 48 heures. La tolérance a toujours été excellente.

Une coproculture à titre systématique en fin de traitement s'est avérée normale.

Observation n° 9. — Sylvie P..., 15 mois.

Est hospitalisée pour une fièvre élevée à 39° depuis 18 heures liée à une otite congestive droite. Parallèlement, on constate un discret retentissement digestif avec selles légèrement pâteuses se répétant

3 à 4 fois par jour. La coproculture est négative.

Sous l'influence du traitement comportant 1/2 dose du médicament de l'invention 4 fois par jour pendant 5 jours, la fièvre disparaît en 48 heures, le tympan reprend une coloration normale n'imposant, de ce fait, une paracentèse.

La tolérance a été excellente : il est intéressant de noter que les troubles modérés du transit que présentait cette enfant ne se sont pas aggravés, les selles sont redevenues normales en 48 heures. La coproculture de contrôle s'est avérée normale.

RÉSUMÉ

L'invention a pour objet un médicament utilisable en particulier pour le traitement des infections nécessitant l'emploi d'un antibiotique par voie orale, remarquable notamment par les caractéristiques suivantes :

1° Il comprend, à titre de principe actif, une association d'un antibiotique, d'un antimycosique et d'un ferment lactique;

2° L'antibiotique est la tétracycline ou un sel ou un dérivé de celle-ci;

3° L'antimycosique est la mycostatine ou nystatine;

4° Le ferment lactique est lyophilisé;

5° Le ferment lactique est d'origine intestinale humaine;

6° Le ferment lactique est *Lactobacillus Acidophilus*;

7° Le principe actif est associé à un véhicule pharmaceutiquement acceptable;

8° Le médicament est formulé en doses unitaires;

9° Chaque dose unitaire comprend de 0,05 à 0,45 g d'antibiotique de 5×10^4 à 45×10^4 unités d'antimycosique et de 1×10^6 à 1×10^{11} bacilles de ferment lactique;

10° Le médicament est présenté sous forme de gélules, de comprimés, de sachets ou de poudre.

GUY JEAN-LOUIS PETIBON

Par procuration :

Cabinet LAVOIX

AVIS DOCUMENTAIRE SUR LA NOUVEAUTÉ

Documents susceptibles de porter atteinte à la nouveauté du médicament : néant.

Documents illustrant l'état de la technique en la matière :

— Brevet français (B.S.M.), n° 4.430 M;

— Brevet français (B.S.M.), n° 5.306 M.